Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 54, No. 5, May, 2003

□ 원 저 □

흉막 삼출액에서 아밀라제가 증가된 환자들에 대한 임상적 고찰

경상대학교 의과대학 내과학교실

이기동, 신민기, 이강완, 조유지, 김호철, 황영실

=Abstract=

Clinical Features in Patients with Amylase-Rich Pleural Effusion

Ghie Dong Lee, M.D., Min Ki Shin, M.D., Kang Wan Lee, M.D., Yu Ji Cho, M.D., Ho Chul Kim, M.D., Young Sil Hwang, M.D.

Department of Internal Medicine, Collage of Medicine, Gyeongsang National University, Chinju, Korea

Background : Pleural effusions with high amylase levels are reported frequently in patients with pancreatic diseases, a rupture of the esophagus and a malignancy. However, there is no data available on the clinical features of an amylase-rich pleural effusion in Korea. This report describes the causes of the high amylase levels in a pleural effusion and analyzes its association with malignancy.

Methods : The records of patients with an amylase-rich pleural effusion who were assessed at the Gyeongsang National University Hospital from January 1998 to August 2002 were examined retrospectively, and the distribution of amylase levels in those patients, the causative diseases, and the histological type in the case of a malignancy were analyzed. Among the 532 patients whose pleural effusion was evident on a chest X-ray, there were 36 cases with an amylase-rich pleural effusion. The amylase levels were determined by an enzyme method (Hitach 747 autoanalyzer).

Results : Of the 36 patients with an amylase-rich pleural effusion, there were 18 patients(50%) associated with a malignancy, 8 patients(22%) with a parapneumonic effusion, 7 patients(19%) with pancreatic disease, and 3 patients with other causes. The amylase level in a pleural effusion due to pancreatic disease was much higher than that due to other causes($p<0.01$). Among the malignant pleural effusions with high amylase levels, the origin of the malignancy was a primary lung cancer in 13 cases and metastatic lung cancer in 5 cases. The histological types of malignant causes were adenocarcinoma

Address for correspondence :
Ho Chul Kim, M.D.
Department of International Medicine, Collage of Medicine, Gyeong Sang National University
90, Chilam-Dong, Chinju, 660-702, Korea
Tel : 055-750-8068 Fax : 055-755-9078 E-mail : hochkim@gaechuk.gnu.ac.kr

in 10 cases(56%), squamous cell carcinoma in 2 cases(11%) and unknown type of carcinoma in 6 cases. The amylase level in the adenocarcinoma cases was much higher than that in the other cell type carcinomas($p<0.01$). There was no significant association between the amylase level and the glucose level among the malignant cases with amylase-rich pleural effusion($p=0.21$).

Conclusion : The most frequent cause of an amylase-rich pleural effusion was a malignancy. Primary lung cancer and adenocarcinoma were the most common malignancies and histological types associated with a malignant pleural effusion with high amylase levels. The amylase level in a pleural effusion secondary to pancreatic disease was much higher than from any other causes.(**Tuberculosis and Respiratory Diseases 2003, 54:563-569**)

Key words : Pleural effusion, Amylase, Malignancy, Adenocarcinoma.

서 론

흉막액의 생화학 검사는 흉막염의 원인에 대한 일차적인 진단적 단서를 제공하는 중요한 검사로서, 그 항목에는 젖산분해 효소와 포도당, 단백질, 아밀라제 농도의 측정 등이 포함된다. Weiss 등[1]이 아밀라제가 증가된 흉막 삼출액과 악성 질환과의 관계를 보고한 이후, 여러 연구[2-4]에서 악성 질환 외에, 췌장 질환, 식도 파열 등에서도 흉막액의 아밀라제가 증가한다고 보고하였다. Buckler 등[6]과 Foresti 등[7]은 흉막액의 아밀라제가 증가한 원인으로 악성 질환이 가장 많으며, 선암에서 다른 암종에 비하여 아밀라제 농도가 높다고 보고하였다.

Rodriquez 등[8]은 악성 흉막액의 포도당 농도와 암 용적간의 관련성을 보고하였고, 다른 여러 연구에서 흉막액의 포도당 농도와 흉막 유착술의 성공률, 여명 기간 등과의 관계를 보고하였다[9-11]. 아밀라제의 경우도 악성 흉막액에서 증가되며 암세포에 의하여 직접 분비되는 것으로 알려져 있으나, 흉막액의 암 용적이나 포도당 농도와의 관련성은 보고된 바가 없다.

이처럼 암종을 포함한 다양한 질환들에서 아밀라제가 흉막액 내에 증가하는데, 그러한 원인 질환과 아밀라제가 증가된 흉막 삼출액 사이의 여러 임상적인 면에 관한 국내 보고는 아직 없다. 이에 본 연구에서는, 아밀라제가 증가된 흉막 삼출액 환자들을 대상으로 후향적 분석하여, 원인 질환과 악성 흉막액의 조직학적 세포 유형, 그리고 아밀라제 농도와 포도당 농도간의 연관성 등에 관하여 임상적 고찰을 하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1998년 1월부터 2002년 8월까지 경상대학 병원 내과에 내원한 환자를 분석하여, 흉부 X-선 소견 상 흉수가 발견된 환자들 중에서 치료적 흉막 천자술 등의 이유로 아밀라제를 측정하지 않은 경우를 제외한 환자 수는 532명이었다. 이 중 아밀라제 농도가 증가된 36명을 연구 대상으로 하였다. Hitach 747 자동분석기로 측정한 흉막액의 아밀라제 농도가 혈청에서의 정상 범위인 160 U/L보다 증가한 경우를 아밀라제 증가로 정의하였다.

2. 방 법

흉막액에서 아밀라제가 증가한 환자들은 악성 흉막 삼출액과 췌장 질환, 부폐렴 흉막 삼출액, 기타

Table 1. Number and proportion of amylase-rich pleural effusion by underlying diseases among 532 patients with pleural effusion

Diagnosis	No. of Patients	No. of Amylase-Rich Effusion (%) *
Malignancy	130	18 (13.8)
Pancreatitis	7	7 (100)
Parapneumonic effusion	114	8 (7.0)
Others	281	3 (1.1)
Total	532	36 (6.8)

*$p<0.01$ by x^2

로 분류하였다. 흉막 조직검사 또는 흉막액 세포검사에서 암세포가 발견되었거나, 조직학적 진단이 되지 않은 경우에는 악성 질환이 있고 악성 질환 이외의 다른 질환에 의한 흉막 삼출액의 가능성이 배제될 때 악성 흉막 삼출액으로 분류하였다. 임상적으로 복통 등의 소견이 있으면서 혈청 아밀라제가 증가하고 복부 전산화 단층촬영에서 췌장염이 의심되는 경우에는 췌장 질환으로 분류하였다. 흉막액에서 세균이 발견되거나 흉막액의 육안적 소견이 화농성일 때에는 부폐렴 흉막 삼출액으로 분류하고, 그 외의 질환에 의한 경우는 기타로 분류하였다.

흉막 삼출액에서 아밀라제가 증가된 대상 환자를 연령 및 성, 원인 질환에 따라 분석하였으며, 원인 질환이 악성인 경우에는 세포 유형에 따라 분류하고, 흉막액의 포도당 농도와의 연관성에 대하여 후향적으로 조사하였다.

3. 통계적 분석

모든 통계처리는 윈도용 SPSS 통계 프로그램을 이용하였다. 원인 질환과 아밀라제 증가 여부간의 관련성을 x^2 test로 검정하였다. 원인 질환에 따른 아밀라제 농도의 차이는 Kruskal-Wallis 검정법으로, 악성 흉막 삼출액에서 암세포의 유형별 아밀라제 농도의 차이는 Mann-Whitney 검정법으로 보았다. 악성 흉막액의 아밀라제 농도와 포도당 농도

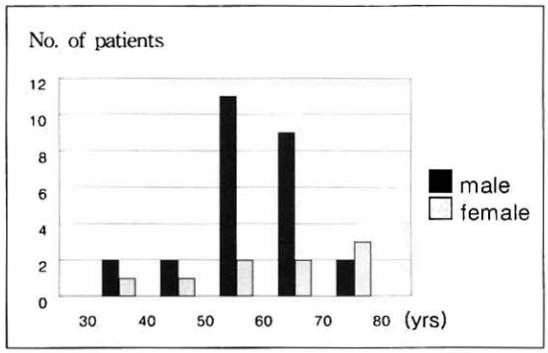

Fig. 1. Distribufion of 36 patients amylase-rich pleural according to age.

간의 관련성은 Spearman의 상관계수로 구하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

흉막 삼출액 환자 532명 중, 흉막 삼출액에서 아밀라제가 증가된 환자는 36명(6.8%)이었고, 원인 질환에 따른 빈도를 보면 악성 질환에 의한 흉막 삼출액 환자 130명 중 18명(14%)에서 흉막 삼출액의 아밀라제 농도가 증가되었고, 부폐렴 흉막 삼출액 환자 114명 중 8명(7%), 췌장 질환 7명 중 7명(100%), 기타 질환 281명 중 심부전 2명과 간경화 1명에서 아밀라제 농도가 증가되었으며, 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.01$) (Table 1).

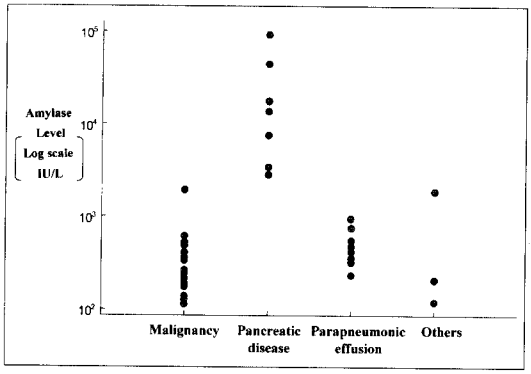

Fig. 2. Amylase levels* by the underlying diseases among the 36 patients amylase-rich pleural effusion.
*p<0.01 by Kruskal-Wallis test

Table 2. Cell type of 18 malignant amylase-rich Pleural Effusion

Cell Type	No. of Patients (%)
Adenocarcinoma	10 (56)
Squamous cell carcinoma	2 (11)
Unknown	6 (33)
Total	18 (100)

흉막 삼출액에서 아밀라제가 증가된 36명 중 남자는 27명(75%), 여자는 9명(25%)으로 남녀 비는 3:1 이었다. 평균 연령은 57.2세(범위: 32-73세)로 50대와 60대가 가장 많았다(Fig. 1). 원인 질환에 따른 아밀라제 수치를 보면 췌장 질환에 의한 경우에 흉막액의 아밀라제 농도(평균 26068.0 U/L)가 다른 경우에 의한 아밀라제 농도(평균 463.4 U/L)보다 특징적으로 증가되어 있었다(p<0.01) (Fig. 2).

악성 질환에 의해 아밀라제가 증가되었던 18예 가운데, 원발성 폐암이 13예, 전이성 암이 5예이었고, 조직학적 혹은 세포 진단학적으로 암세포의 유형이 증명된 경우는 12예, 악성 세포의 유형이 증명되지 않은 경우는 6예이었다. 이들 암세포의 유형으로는 선암이 10예(56%), 편평상피 세포암이 2예(11%)이었다(Table 2). 원발성 폐암 13예 중에서

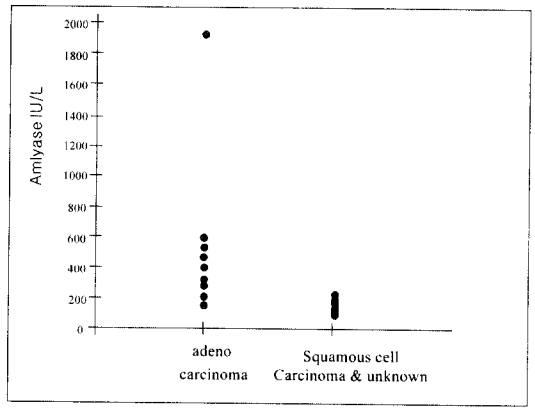

Fig. 3. Amlyase levels* according to the cell type among the 18 malignant amylase- rich pleural effusion.
*p<0.01 by Mann-Whitney test

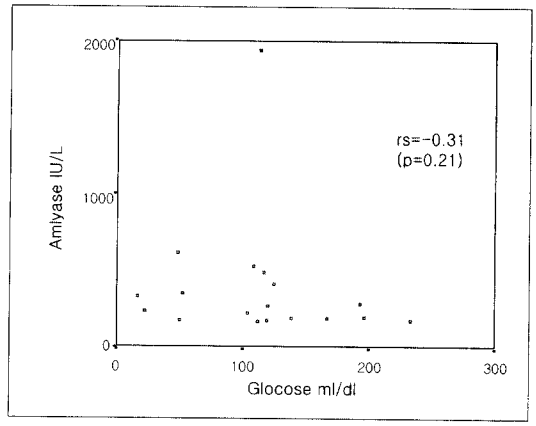

Fig. 4. Relationship between the amylase levels and the glucose levels among the 18 malignant amylase-rich pleural effusion cases.

는 선암이 6예, 편평상피 세포암이 2예 그리고 세포 유형이 증명되지 않은 폐암이 5예있었다. 악성 흉막 삼출액의 아밀라제 수치를 비교해 보면, 선암의 경우가 편평상피 세포암이나 악성 세포의 유형이 증명되지 않은 것보다 높게 측정되었다(p<0.01) (Fig. 3). 악성 흉막 삼출액 중에서 아밀라제가 증가된 18명에 대하여, 흉막액의 아밀라제 농도와 포

도당 농도 사이의 Spearman 상관계수는 -0.310이었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.21) (Fig. 4).

고 찰

1951년에 Weiss 등[1]이 기관지성 암 환자에서 흉막 삼출액의 아밀라제 농도가 증가됨을 보고하였고, 이후 여러 연구자들이 다양한 질환에서 흉막액의 아밀라제 농도가 증가하는 경우를 보고하였다[5,12,16]. Yokotama 등[13]은 선암 세포의 전자현미경 소견 상 세포질 속에 많은 과립을 발견하였으며 이 과립을 생화학적으로 분석한 결과 sialic acid를 포함하는 당단백질로 구성된 아밀라제임을 증명하였다. 또한 이들은, sialic acid를 포함하는 당단백질은 정상 아밀라제에서는 발견되지 않음을 발견하여 암세포에서 분비된 아밀라제가 정상의 아밀라제와 차이가 있음을 보고하였다. Hayashi 등[14]은 면역조직학적 방법을 이용하여 기관지의 장액성 선세포 혹은 섬모를 가진 상피세포에서 아밀라제를 발견하였다. Devuyst 등[15]은 기관지성 선암 환자 중, 아밀라제가 증가된 흉막액에서 추출한 암세포의 과립 내에 아밀라제가 존재함을 보고했다. Joseph 등[5]은 악성 흉막 삼출액에서 아밀라제의 동위 효소는 타액형이었고 췌장 질환에서는 비췌장성 질환보다 혈청에 대한 흉막액의 아밀라제 비가 훨씬 더 높았고, 따라서 아밀라제의 동위 효소가 타액형일 경우 임상가는 반드시 악성을 염두에 두어야 한다고 보고하였다.

여러 연구[12,16]에서 악성 질환 외에 양성 질환들도 원인이 될 수가 있다고 보여 주었고 폐렴, 간경화, 수신증, 신우신염 그리고 결핵 등의 원인들을 보고하였으며, Villena 등[12]도 결핵, 농흉, 간경화 등의 흉막 삼출액에서 아밀라제가 증가함을 보여 주었다. 대부분 연구에서 흉막 삼출액 환자 중 10%에서 흉막액의 아밀라제 농도가 증가하며, 악성 질환에 의한 아밀라제 증가가 가장 많은 빈도를 차지한다고 보고하였다. 본 연구의 경우 흉막 삼출액 환자의 6.7%에서 흉막액의 아밀라제가 증가되었으며 악성 질환이 18명, 부폐렴 흉막 삼출액이 8명, 췌장 질환이 7명, 기타의 경우가 3명으로 다른 보고와 차이는 없었다. Joseph 등[5] 은 췌장 질환에서 비췌장성 질환보다 혈청에 대한 흉막액의 아밀라제 비가 훨씬 더 높다고 보고하였다. 본 연구에서도 췌장 질환이 원인인 7명과 타 질환이 원인인 29명을 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

Buckler 등[6]의 보고에 의하면 흉막액의 아밀라제 농도가 증가한 11예 중 6예는 원발성 폐암, 2예는 전이성 폐암이 원인으로, 악성 질환이 가장 많은 원인이라고 하였다. 본 연구에서도 흉막액의 아밀라제가 증가된 36명 환자 가운데 악성 질환이 원인인 경우가 18명(50%)으로 가장 많은 빈도를 차지하였고 그 중 원발성 폐암의 경우(13명)가 전이성 암(5명)보다 많았다.

아밀라제가 증가한 악성 흉막액 중에서 세포 유형에 따른 분포를 보면, Foresti등[7]은 9명을 대상으로 한 연구에서 6명이 원발성 폐암, 나머지 3명도 전이성 폐암이었고, 이들 중 5명이 선암이었으며 선암에서 다른 암종에 비하여 아밀라제 농도가 높다고 보고하였다. 본 연구에서도 아밀라제가 증가된 악성 흉막액 환자 18명 가운데, 10명이 선암(각각 원발성 6명과 전이성 4명)에 의한 경우로, 원인 암종 중 선암이 가장 많았다. 또한 조직학적 세포 유형에 따른 악성 흉막 삼출액의 아밀라제 농도를 비교하면, 선암의 경우가 편평상피 세포암이나 세포유형이 확실하지 않은 경우보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(p=0.003).

악성 흉막 삼출액의 포도당 농도와 그 임상 양상 간의 연관성 측면에서 보면, Rodriguez 등[8]은 악성 흉막액에서 포도당의 농도가 낮을 경우 흉막액 내에 암 용적이 많다고 보고하였다. 이후 여러

연구들[9-11]은, 악성 흉막액에서 포도당의 농도가 낮을 경우, 흉막 생검에서 암세포가 양성으로 나올 가능성이 높으며 흉막 유착술의 성공률이 떨어지고 여명 기간이 단축된다고 보고하였다. 이에 본 연구에서는 아밀라제가 증가된 악성 흉막액 환자에서 흉막액의 포도당 농도와 아밀라제 농도 사이의 연관성을 조사하였으나, 연관 계수가 -0.311 (p=0.210)로 연관성이 없는 것으로 나타났다. 이는 본 연구가 환자의 기록을 후향적으로 분석한 연구로서 포도당의 농도 측정시의 환자 상태를 정확하게 평가하지 않았기 때문에 아직까지 확실한 결론을 내릴 수는 없다고 사료되며 향후 더 많은 연구가 이루어져야 한다고 생각된다.

결론적으로 본 연구는, 흉막 삼출액에서 아밀라제가 증가하는 질환은 악성에 의한 경우가 가장 많으며 이 중 원발성 폐암과 선암종이 가장 많은 빈도를 차지하였으며, 췌장 질환에 의한 경우는 다른 질환에 의한 경우보다 아밀라제의 농도가 훨씬 높았음을 확인하였다. 그러나 표본 집단의 수가 적고 후향적 연구라는 제한점이 있어, 한국인에서 흉막 삼출액의 아밀라제가 증가한 질환에 관한 분석은 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 :

흉막 삼출액에서 아밀라제가 증가된 경우에는 많은 원인 질환들이 있으며, 흔한 원인으로 췌장 질환과 식도 파열, 악성 질환 등이 있다. 여러 연구자들에 의하면 악성 질환이 흉막 삼출액에서 아밀라제가 증가하는 가장 흔한 원인이라고 보고되었다. 이처럼 다양한 원인 질환들과 아밀라제가 증가되어 있는 흉막 삼출액 사이의 여러 임상적인 면에 관한 국내의 보고는 아직 없는 실정이다.

방 법 :

이에 연구자는 1998년 1월부터 2002년 8월까지 경상대학 병원에 내원한 흉막 삼출액 환자들 중에서 흉막액의 아밀라제 농도가 증가된 36명의 환자들을 대상으로 각 경우의 아밀라제 수치, 원인 질환, 악성 흉막액에서의 조직학적 세포 유형, 그리고 악성 흉막액의 아밀라제 농도와 포도당 농도간의 연관성에 대하여 조사하였다.

결 과 :

흉막 삼출액에서 아밀라제가 증가한 환자 36명의 평균 연령은 57.2세(범위 32~73)였으며 50대와 60대가 가장 많은 분포를 나타내었다. 원인 질환별 분포는 악성 질환 18명, 부폐렴 흉막 삼출액 8명, 췌장 질환 7명, 기타 질환 3명이었다. 췌장 질환의 경우 흉막액의 아밀라제 농도는 다른 원인에 의한 경우보다 높게 측정되었다($p<0.01$). 악성 질환이 원인인 18예 중 원발성 폐암이 13예, 전이성 암이 5예있었고 조직학적 세포 유형은 선암 10예, 편평상피 세포암 2예, 세포 유형이 확실치 않은 6예가 있었으며 선암에서 흉막액의 아밀라제 농도는 다른 세포 유형의 암종에 비해 높게 측정되었다 ($p<0.01$). 아밀라제가 증가한 악성 흉막액에서 아밀라제 농도와 포도당 농도간의 연관성은 없었다.

결 론 :

본 연구의 결과 흉막 삼출액의 아밀라제가 증가한 원인 질환은 종전의 연구와 차이가 없었고, 그 원인으로 악성 질환에 의한 경우가 가장 많으며, 이 중 원발성 폐암과 선암종이 가장 높은 빈도로 나타났고 또한 선암에서 아밀라제 농도가 높았다. 아밀라제가 증가된 악성 흉막액에서 아밀라제 농도와 포도당 농도와의 관계는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Weiss MJ, Edmondson HA, Wertman M. Elevated serum amylase associated with bronchogenic carcinoma: report of a case.

Am J Clin Path 1951;21:1057-61
2. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In : Light RW. Pleural disease. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. p. 39-74
3. Sahn SA. The pleura. Am Rev Respir Dis 1988;138:184-234
4. Light RW. Pleural disease. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wikins; 1995. p. 47-48
5. Joseph J, Viney S, Beck P, et al. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. Chest 1992;102:1455-59
6. Buckler H, Honeybourne D. Raised pleural effusion amylase level as an aid in the diagnosis of adenocarcinoma of the lung. Br J Clin Pract 1984;38:359-61,71
7. Foresti V, Villa A, Zubani R. Amylase concentrations in pleural effusions. Chest 1994; 105:1625-26
8. Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Am Rev Respir Dis 1989;139:663-7.
9. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Ann Intern Med 1988; 108:345-349
10. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. report of 125 cases. Chest 1993;104:1482-5
11. Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. Chest 1989;95:320-4
12. Villena V, Echuve-sustaeta J, Lopez-Encuentra A, Navarro JA. High amylase level in pleural effusion. Chest 1995;108(3):888
13. Yokoyama M, Natsuizaka T, Ishii Y, Ohshima S, Kasagi A, Tateno S. Amylase-producing lung cancer. Ultrastructural and biochemical studies. Cancer 1977;40:766-72
14. Hayashi Y, Fukayama M, Nakayama T. Amylase in human lungs and the female genital tract. Histochemical and immunohistochemical localization. Histochem 1986;85: 491-6
15. Devuyst O, Lambert M, Scheiff J.M., Francart J. High amylase activity in pleural fluid and primary bronchogenic adenocarcinoma. Eur Respir J 1990;3:1217-20
16. Villena V, Perez V, Pozo F, Lopez-Encuentra A, et al. Amylase levels in pleural effusions: a consecutive unselected series of 841 patients. Chest 2002;121:470-4